

## 要 約

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	柴 田 映 道
<b>主 論 文 題 名</b> Type 2 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor inhibits the progression of pulmonary arterial hypertension via calcium signaling and apoptosis (2型イノシトール三リン酸受容体はカルシウムシグナルおよびアポトーシス機構を介して肺動脈性肺高血圧症の進展を抑制する)				
<b>( 内 容 の 要 旨 )</b> 肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) は難治性疾患であり、肺動脈の収縮とリモデリングにより進展する。細胞内カルシウム ( $\text{Ca}^{2+}$ ) シグナルが肺動脈の収縮および肺動脈平滑筋の細胞増殖・アポトーシスの制御に関与するとされているが、その分子機序は解明されていない。イノシトール1,4,5三リン酸受容体 (inositol 1,4,5-trisphosphate receptor: $\text{IP}_3\text{R}$ ) は、(筋) 小胞体膜上に発現する $\text{Ca}^{2+}$ 放出チャネルとして細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ シグナルを担う分子で、細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ の枯渇に惹起される「貯蔵作動型 $\text{Ca}^{2+}$ 流入 (store-operated calcium entry: SOCE)」にも関与する。 本研究は、 $\text{IP}_3\text{R}$ の3つのサブタイプのうち2型 ( $\text{IP}_3\text{R}2$ ) が肺動脈平滑筋細胞 (pulmonary artery smooth muscle cell: PASMC) に特異的に発現し、慢性低酸素曝露によるマウスPAHモデルを用いた実験において、PAHの進展を抑制することを示した。 私は、 $\text{IP}_3\text{R}2$ 遺伝子座にLacZマーカーが挿入された $\text{IP}_3\text{R}2$ ノックアウト ( $\text{IP}_3\text{R}2^{-/-}$ ) マウスで、X-gal染色により $\text{IP}_3\text{R}2$ がPASMCに特異的に発現することを発見し、PAHとの関連に着想した。 $\text{IP}_3\text{R}2^{-/-}$ マウスと野生型マウスを慢性低酸素に曝露後、心エコー、右室重量および肺組織切片での肺動脈中膜肥厚を計測・評価した結果、 $\text{IP}_3\text{R}2^{-/-}$ マウスで有意にPAHが進展していた。 $\text{IP}_3\text{R}2^{-/-}$ マウスでは野生型に比して、PASMCの抗リン酸化ヒストンH3抗体陽性細胞数には変化がない一方、TUNEL陽性細胞数が減少し、アポトーシスが有意に抑制されていた。次に、胎生18.5日のマウス胎仔より肺動脈を分離、PASMCを初代培養し、Fluo4-AMを添加して蛍光強度の時間変化を共焦点顕微鏡で測定することにより、細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 動態を評価した。その結果、低酸素曝露PASMCでは通常酸素に対してSOCEが有意に上昇しており、 $\text{IP}_3\text{R}2^{-/-}$ では低酸素、通常酸素どちらの条件でも野生型に比してSOCEが有意に上昇していた。そして、 $\text{IP}_3\text{R}2^{-/-}$ PASMCにおけるSOCEの上昇は、stromal-interacting molecule (STIM)-Orai複合体の特異的阻害薬によって有意に抑制された。 以上より、 $\text{IP}_3\text{R}2$ はPASMCにおいてアポトーシスを誘導し、STIM-Orai複合体を介するSOCEによる細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 流入を負に制御することにより、PAHの進展を抑制することが示された。この結果は、PAHの進展における細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ シグナルの新たな分子機序を解明し、難治性のPAHに対する新たな標的治療の発展に貢献するものである。				